

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



534 116

(43) Date de la publication internationale
27 mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/043907 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 233/18, 233/36, 233/60, C07D 207/27,
A61K 31/16, 31/40, A61P 25/00, 3/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003278

(22) Date de dépôt international :
4 novembre 2003 (04.11.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/13917 7 novembre 2002 (07.11.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : POISSON-
NIER-DURIEUX, Sophie [FR/FR]; 4, rue de Saint Gra-
tien, F-80260 Rainneville (FR). YOUS, Said [MA/FR];
Résidence Marthe Alexandre, Appt. 12, 10, rue Lamar-
tine, F-59120 Loos (FR). LESIEUR, Daniel [FR/FR]; 20,
rue de Verdun, F-59147 Gondecourt (FR). BENNEJEAN,
Caroline [FR/FR]; 139, rue de Paris, F-94220 Charenton

Le Pont (FR). DELAGRANGE, Philippe [FR/FR]; 24,
boulevard des Frères Voisins, F-92130 Issy les Moulin-
eaux (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc,
F-78150 Le Chesnay (FR).

(74) Mandataire : LES LABORATOIRES SERVIER; 12,
place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

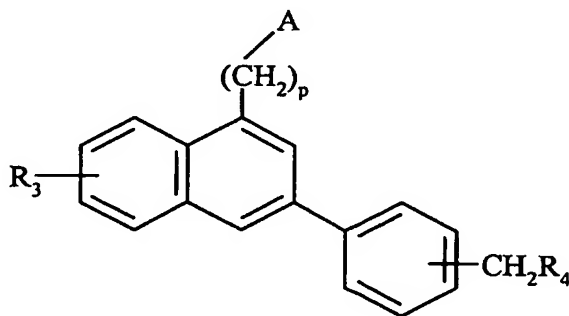
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

[Suite sur la page suivante]

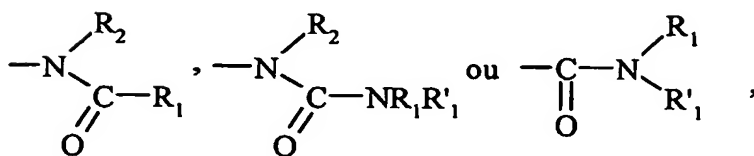
(54) Title: NOVEL PHENYLNAPHTHALENE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND PHARMA-
CEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DU PHENYLNAPHTHALENE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSI-
TIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: Compounds of
formula (1): where A = a group, R₃
= an alkoxy group, R₄ is as defined
in the description and p = 1, 2 or 3.

(57) Abrégé : Composés de formule
(1) : dans laquelle A représente
un groupement, R₃ représente un
groupement alkoxy, R₄ est tel que
défini dans la description, p vaut 1,
2 ou 3.



WO 2004/043907 A1

WO 2004/043907 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**NOUVEAUX DERIVES DU PHENYLNAPHTALENE,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du phénylnaphtalène, leur procédé de
5 préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques
pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la
mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes
10 physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle
possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très
intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine,
métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on
peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

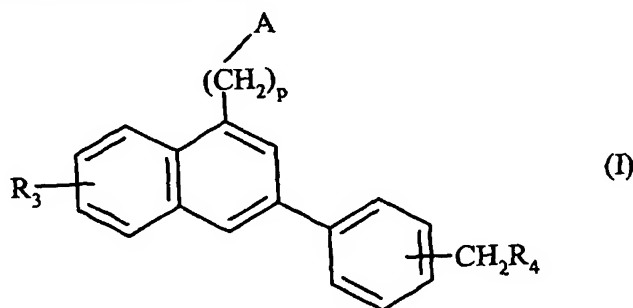
15 Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63,
pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du
système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le
système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques
(Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), analgésiques
20 (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de
Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990,
528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers
(Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur
l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986,
25 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating
Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la

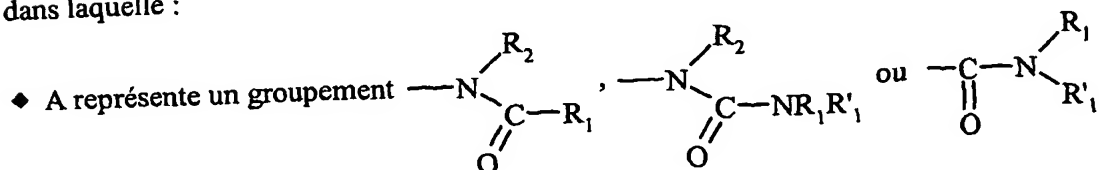
mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands sélectifs. De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

10 Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



15 dans laquelle :



(dans lesquels R₁ et R'₁, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl (C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou

ramifié,

R₁ et R₂ pouvant de plus former ensemble une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 3 à 6 atomes de carbone),

- ♦ R₃ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 5 ♦ R₄ représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ p vaut 1, 2 ou 3,

étant entendu que :

- 10 - par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyloxy-carbonyl, ou atomes d'halogène,

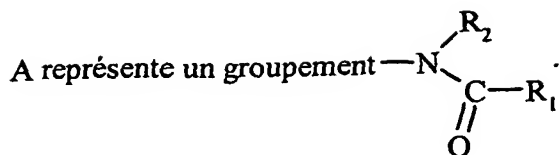
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

25 Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels

- 4 -



Avantageusement, R_1 représente un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié comme les groupements méthyle, éthyle, *n*-propyle ou *n*-butyle par exemple, ou un groupement cycloalkyle ($\text{C}_3\text{--C}_8$) linéaire ou ramifié comme les groupements cyclopropyle ou cyclobutyle par exemple.

R_2 représente préférentiellement un atome d'hydrogène.

La valeur préférée de *p* est 2.

Le groupement R_3 préféré est le groupement méthoxy.

R_4 représente avantageusement un groupement OH, méthoxy ou NH_2 , ou un atome d'halogène comme le brome ou l'iode.

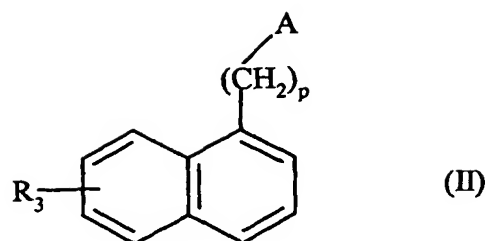
La position préférée sur le noyau phényle pour le groupement $\text{—CH}_2\text{R}_4$ est la position 3 (ou méta).

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont : le N-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide et le N-(2-{3-[3-(aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide.

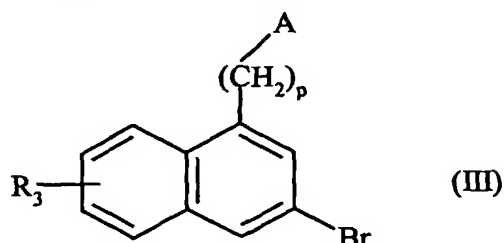
Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

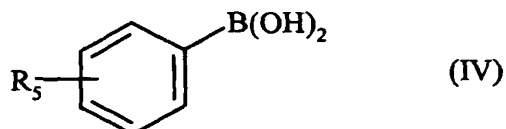
- 5 -



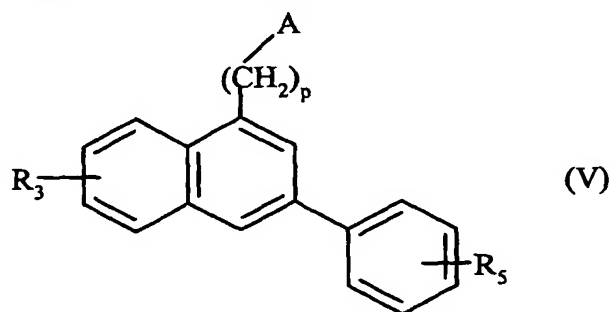
dans laquelle A, p et R₃ sont tels que définis dans la formule (I), que l'on soumet à l'action du brome, pour conduire au composé de formule (III) :



5 dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment, sur lequel on condense, en présence d'acétate de palladium ou de tétrakis triphénylphosphine palladium, le dérivé de formule (IV) :



10 dans laquelle R₅ représente un groupement alkyloxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle ou cyano, pour conduire au composé de formule (V) :



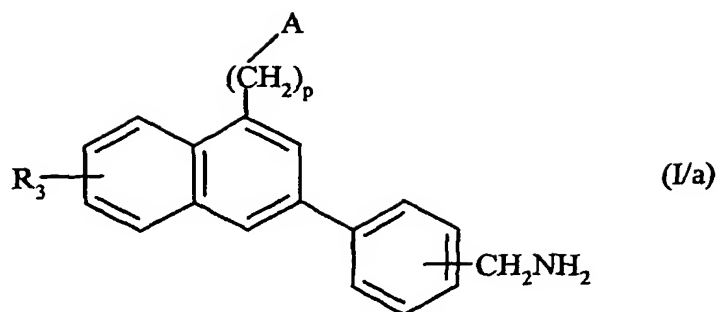
dans laquelle A, p, R₃ et R₅ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) que l'on soumet :

- lorsque R₅ représente un groupement CN à l'action du nickel de Raney pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

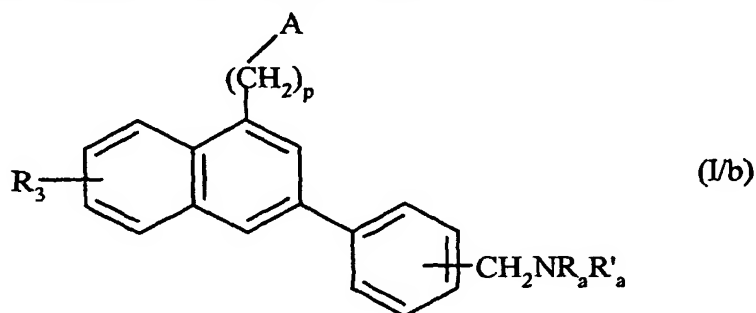
15

- 6 -



dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être soumis à l'action d'un ou plusieurs agents alkylants, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

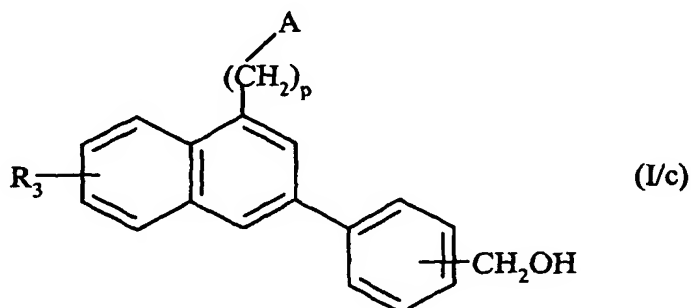


5

dans laquelle A, p et R₃ sont tels que définis précédemment, R_a représente un groupement alkyle et R'_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

10

- lorsque R₅ représente un groupement formyle à l'action de NaBH₄ ou de triéthylsilane, et lorsque R₅ représente un groupement alkyloxycarbonyle à l'action de LiAlH₄, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

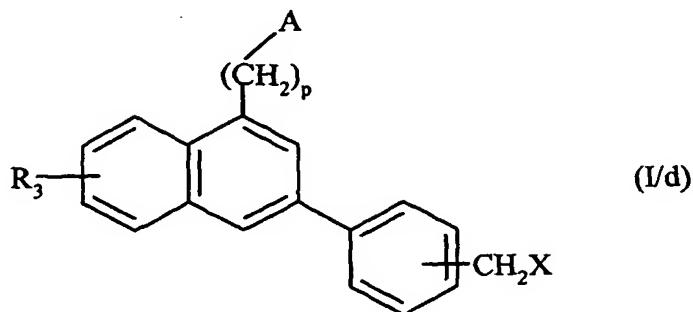


dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un acide halohydrique, pour obtenir

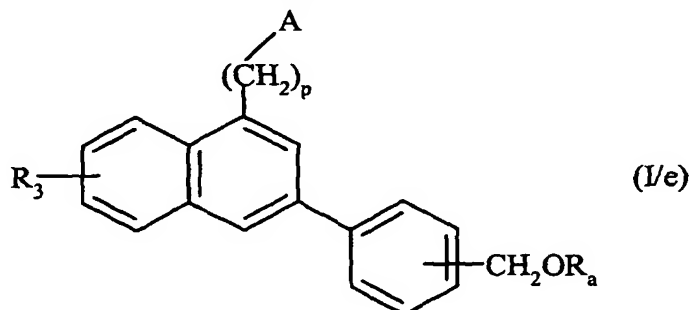
- 7 -

le composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène,

- 5 ou composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un alcoolate pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p, R₃ et R_a sont tels que définis précédemment,

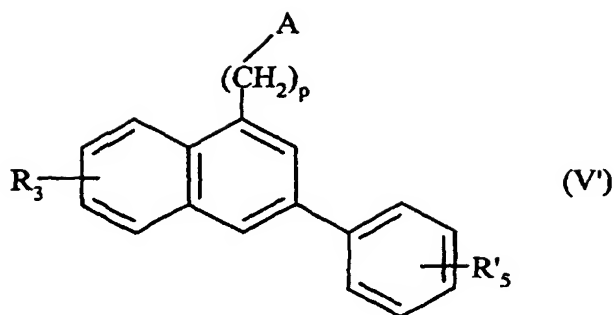
- 10 les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (II) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

- 15 En particulier, l'accès aux composés de formule (II) est décrit dans les brevets EP 0447285 ou EP 0745584 par exemple.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (V') :

- 8 -



dans laquelle A, p et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) et R'₅ représente un groupement alkyloxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou formyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule (I) mais également en tant que ligands des récepteurs mélatoninergiques.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation, qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

- 9 -

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, de la dépression majeure, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

- 5 Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières, de la dépression majeure et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) ou un composé de formule (V') seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et
15 les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

- 20 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

Préparation 1 : N-[2-(3-Bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

- 25 Le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide (29 mmol) est dissous dans 160 ml d'acide acétique. Le milieu est chauffé à 70°C et le brome (35 mmol) est ajouté goutte à goutte en solution dans 20 ml d'acide acétique. Après 6 heures d'agitation à cette température, le

- 10 -

milieu réactionnel est refroidi puis versé dans de l'eau glacée. Après 30 minutes d'agitation vigoureuse, le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle. L'acétate d'éthyle est séché sur sulfate de magnésium puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans du toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide beige.

5 Point de fusion : 103-105°C

Préparation 2 : N-[2-(3-Bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

10 Point de fusion : 146-148°C

Préparation 3 : N-[2-(3-Bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butanamide

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butanamide. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

15 Point de fusion : 86-88°C

Préparation 4 : N-[2-(3-Bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

20

Point de fusion : 154-155°C

Préparation 5 : 1-[2-(3-Bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-pyrrolidinone

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par la *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-pyrrolidinone. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 137-139°C

5 **Exemple 1 : *N*-(2-{3-[2-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide**

Stade A : *N*-(2-{3-(2-Formylphényl)-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

Le composé obtenu dans la Préparation 1 (6,2 mmol) est dissous dans 30 ml de toluène et la solution est placée sous courant d'azote pendant 10 minutes. Le tétrakis
10 triphénylphosphine palladium (0,25 mmol) est ajouté à la solution et le mélange est à nouveau laissé sous courant d'azote pendant 10 minutes. Le carbonate de sodium (27 mmol), préalablement dissous dans 10 ml d'eau et l'acide 2-formylphénylboronique (6,8 mmol), préalablement dissous dans 6 ml d'éthanol, sont additionnés au mélange. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures puis refroidi à température
15 ambiante, filtré et repris par 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle. Les deux phases sont séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 2/8) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune pâle.

20 **Stade B : *N*-(2-{3-[2-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide**

Le composé obtenu au stade A (2,9 mmol) est dissous dans 40 ml de méthanol. Le borohydrure de sodium (5,8 mmol) est alors ajouté par petites fractions et la solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 10 minutes. Le méthanol est évaporé et le résidu obtenu est repris par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis extrait
25 par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis

- 12 -

évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans du cyclohexane pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 57-59°C

Exemple 2 : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

Stade A : N-{2-[3-(3-Formylphényl)-7-méthoxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 en remplaçant l'acide 2-formylphénylboronique par l'acide 3-formylphénylboronique. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/ cyclohexane : 3/7) sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 123-125°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	76,06	6,09	4,03
trouvé	75,76	6,10	4,01

Stade B : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

On procède comme au stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/ cyclohexane : 3/7) sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 153-155°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	75,62	6,63	4,01
trouvé	75,33	6,61	4,22

Exemple 3 : *N*-(2-{3-[4-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

Stade A : 4-{4-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-2-naphtyl}benzoate de méthyle

Le composé obtenu dans la préparation 1 (25 mmol), l'acide 4-(méthoxycarbonyl)phénylboronique (27 mmol), l'acétate de palladium (0,05 mmol), l'hydrogénocarbonate de sodium (49 mmol) et le bromure de tétrabutylammonium (0,3 mmol) sont dissous dans un mélange dioxane/eau (60 ml/40 ml). Le milieu est chauffé à reflux pendant 4 heures puis refroidi à température ambiante. 150 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés et les deux phases sont séparées. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 147-149°C

Stade B : *N*-(2-{3-[4-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

Le composé obtenu au stade A (5,5 mmol) est dissous dans 30 ml d'éther et 10 ml de THF. La solution est refroidie à 0°C puis l'hydrure de lithium et d'aluminium (16,5 mmol) est ajouté par petites fractions. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 6 heures puis l'hydrure de lithium et d'aluminium est hydrolysé par quelques gouttes d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20 % jusqu'à obtention d'un précipité blanc. Après filtration, l'éther et le THF sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 164-166°C

Exemple 4 : *N*-(2-{3-[3-(Bromométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

- 14 -

Le composé obtenu dans l'Exemple 2 (0,6 g ; 1,7 mmol) est dissous dans 10 ml d'acide acétique glacial et 3,1 ml (17 mmol) d'une solution d'acide bromhydrique à 45 % dans l'acide acétique. Le milieu est placé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures puis versé dans 30 ml d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, essoré puis
5 recristallisé dans de l'éthanol 95° pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 118-120°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
10 calculé	64,09	5,38	3,40
trouvé	63,92	5,37	3,42

Exemple 5 : N-(2-{3-[3-(Iodométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

Le composé obtenu dans l'Exemple 4 (0,35 g ; 0,85 mmol) est dissous dans 20 ml d'acétone puis 0,14 g (0,94 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés à la solution. Le
15 mélange est chauffé à reflux sous agitation vigoureuse pendant deux heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré puis l'acétone est évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau puis extrait par de l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans du toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un
20 solide jaune pâle.

Point de fusion : 155-157°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	57,53	4,83	3,05
25 trouvé	57,53	4,83	3,06

- 15 -

**Exemple 6 : N-(2-{7-Méthoxy-3-[3-(méthoxyméthyl)phényl]-1-naphtyl}éthyl)
acétamide**

Le composé obtenu dans l'Exemple 4 (0,1 g ; 0,24 mmol), préalablement dissous dans 2 ml de méthanol, est ajouté goutte à goutte à 10 ml d'une solution fraîchement préparée de méthanolate de sodium (0,012 g ; 0,48 mmol). Le mélange est chauffé à ébullition pendant 4 heures. Après refroidissement, le méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans de l'éthanol à 95° pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 86-87°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	76,01	6,93	3,85
trouvé	75,37	6,92	3,82

**Exemple 7 : N-(2-{3-[3-(Aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)
acétamide, chlorhydrate**

Stade A : N-{2-[3-(3-Cyanophényl)-7-méthoxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 en remplaçant l'acide 2-formyl-phénylboronique par l'acide 2-cyanophénylboronique. Le composé du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétone/hexane : 4/6) puis obtenu sous la forme d'un solide blanc après recristallisation dans de l'éthanol à 95°.

Point de fusion : 141-143°C

**Stade B : N-(2-{3-[3-(Aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide,
chlorhydrate**

- 16 -

Le composé obtenu au stade A (1,2 g ; 3,5 mmol) est dissous dans 100 ml de méthanol. La solution est versée dans un autoclave, puis 0,5 g de nickel de Raney sont ajoutés et la solution est saturée en ammoniac gaz. L'hydrogène est introduit jusqu'à obtention d'une pression de 50 bars et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 12 heures à 60°C. L'autoclave est refroidi à température ambiante, le nickel de Raney est filtré et le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther éthylique et une solution d'éther éthylique saturée en acide chlorhydrique gazeux est ajoutée goutte à goutte jusqu'à obtention d'un précipité. Ce précipité est alors essoré et recristallisé dans de l'isopropanol.

Point de fusion : 239-241°C

Exemple 8 : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)propanamide

Stade A : 3-{6-Méthoxy-4-[2-(propionylamino)éthyl]-2-naphtyl}benzoate de méthyle

On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la Préparation 2 et de l'acide 3-(méthoxycarbonyl)phénylboronique. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 113-115°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	73,64	6,44	3,58
trouvé	73,70	6,44	3,58

Stade B : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)propanamide

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

- 17 -

Point de fusion : 135-137°C

**Exemple 9 : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényle]-7-méthoxy-1-naphtyle}éthyle)
butanamide**

Stade A : 3-{4-[2-(Butyrylamino)éthyle]-6-méthoxy-2-naphtyle}benzoate de méthyle

- 5 On procède comme au stade A de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu dans la Préparation 3 et en remplaçant l'acide 2-formylphénylboronique par l'acide (3-méthoxycarbonyl)phénylboronique. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 86-88°C

10 **Microanalyse élémentaire :**

	% C	% H	% N
calculé	74,05	6,71	3,45
trouvé	73,93	6,77	3,64

**Stade B : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényle]-7-méthoxy-1-naphtyle}éthyle)
butanamide**

15

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 113-115°C

20 **Microanalyse élémentaire :**

	% C	% H	% N
calculé	76,36	7,21	3,71
trouvé	76,21	7,15	3,72

- 18 -

**Exemple 10 : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)
cyclobutanecarboxamide**

Stade A : 3-(4-{2-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]éthyl}-6-méthoxy-2-naphtyl)benzoate de méthyle

- 5 On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la Préparation 4. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) puis recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 128-130°C

10 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	74,80	6,52	3,35
trouvé	74,55	6,48	3,32

Stade B : N-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)
cyclobutane carboxamide

15

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 131-133°C

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	77,09	6,99	3,60
trouvé	76,98	7,05	3,53

**Exemple 11 : 1-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)-2-
pyrrolidinone**

25

- 19 -

Stade A : 3-{6-Méthoxy-4-[2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)éthyl]-2-naphtyl}benzoate de méthyle

On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la Préparation 5. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) puis recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 110-112°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	74,42	6,25	3,47
trouvé	74,09	6,29	3,63

Stade B : 1-(2-{3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)-2-pyrrolidinone

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 129-131°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité

des composés de l'invention.

EXEMPLE B : Etude de liaison aux récepteurs de la mélatonine sur des cellules de la *Pars tuberalis* de mouton

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la *Pars tuberalis* de mouton. La *Pars tuberalis* de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology, 1, pp. 1-4, 1989).

Protocole

- 1) Les membranes de *Pars tuberalis* de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine.
- 2) Les membranes de *Pars tuberalis* de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine.

Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

Résultats

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

EXEMPLE C :

1. Etude de liaison aux récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine

Les expériences de liaison aux récepteurs MT₁ ou MT₂ sont réalisées en utilisant la

- 21 -

2-[¹²⁵I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (K_i).

2. Etude de liaison au site MT_3 de la mélatonine

Les expériences de liaison sur les sites MT_3 sont réalisées sur membranes de cerveau de hamster en utilisant la 2-[¹²⁵I] iodomélatonine comme radioligand. Les membranes sont incubées pendant 30 minutes avec la 2-[¹²⁵I] iodomélatonine à la température de 4°C et différentes concentrations des composés à tester. Après l'incubation, les membranes sont rapidement filtrées puis lavées par du tampon froid à l'aide d'un système de filtration. La radioactivité fixée est mesurée par un compteur à scintillation. Les valeurs d'IC₅₀ (concentration inhibant de 50 % la liaison spécifique) sont calculées à partir des courbes de compétition selon un modèle de régression non linéaire.

Ainsi, les valeurs de K_i trouvées pour les composés de l'invention attestent d'une liaison pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques, ces valeurs étant $\leq 10 \mu\text{M}$.

A titre d'Exemple, le composé de l'Exemple 2 a un K_i de 0,36 nM sur le site MT_2 , et le composé de l'Exemple 7 a un K_i de 3,40 nM sur le site MT_2 .

Par ailleurs, le composé obtenu au stade A de l'Exemple 2 a un K_i de 0,42 nM sur le site MT_2 .

EXEMPLE D : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

- 22 -

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

Protocole expérimental

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en

- 23 -

libre cours et pendant le traitement,

- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

Résultats

- 5 Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

- 10 L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé
- 15 entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre.

- Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que
- 20 le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE F : Activité des composés de l'invention sur l'artère caudale de rat

Les composés de l'invention ont été testés *in vitro* sur l'artère caudale de rat. Les récepteurs mélatoninergiques sont présents sur ces vaisseaux ce qui en fait un modèle pharmacologique significatif pour étudier l'activité de ligands mélatoninergiques. La

- 24 -

stimulation des récepteurs peut induire soit une vasoconstriction soit une vasodilatation en fonction du segment artériel étudié.

Protocole

Des rats âgés de 1 mois sont habitués pendant 2 à 3 semaines à un cycle lumière/obscurité 12h/12h.

Après sacrifice, l'artère caudale est isolée et maintenue dans un milieu richement oxygéné. Les artères sont ensuite canulées aux deux extrémités, suspendues verticalement dans une chambre d'organe dans un milieu approprié et perfusées via leur extrémité proximale. Les changements de pression dans le débit de la perfusion permettent d'évaluer l'effet vasoconstricteur ou vasodilatateur des composés.

L'activité des composés est évaluée sur des segments pré-contractés par la phényléphrine (1 μ M). Une courbe concentration-réponse est déterminée de façon non-cumulative par addition d'une concentration du composé étudié sur le segment pré-contracté. Lorsque l'effet observé a atteint l'équilibre, le milieu est changé et la préparation laissée 20 minutes avant l'addition d'une même concentration de phényléphrine et d'une nouvelle concentration du composé étudié.

Résultats

Les composés de l'invention modifient de façon significative le diamètre des artères caudales préconstrictées par la phényléphrine.

EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg de *N*-[(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphthyl}éthyl)acétamide (Exemple 2).....

5 g

Amidon de blé

20 g

Amidon de maïs.....

20 g

Lactose.....

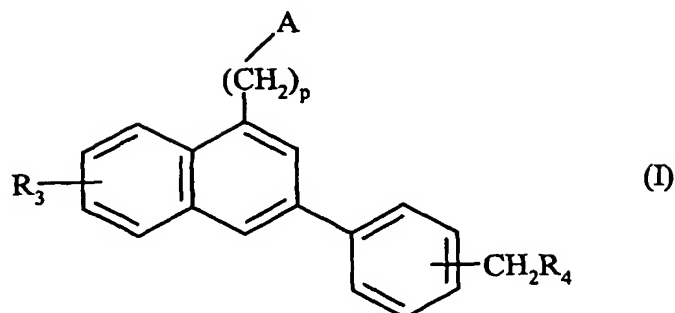
30 g

Stéarate de magnésium

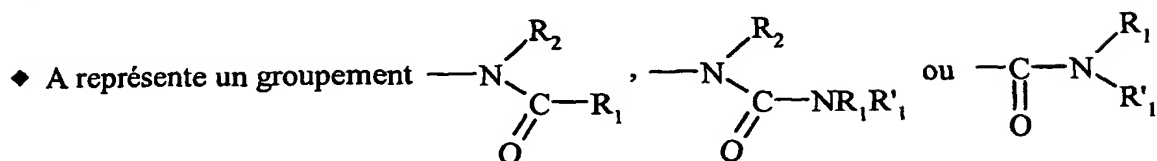
2 g

- 25 -

Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDECATIONS**1- Composés de formule (I) :**

dans laquelle :



(dans lesquels R₁ et R'₁, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl (C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₁ et R₂ pouvant de plus former ensemble une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 3 à 6 atomes de carbone),

♦ R₃ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

♦ R₄ représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

♦ p vaut 1, 2 ou 3,

étant entendu que :

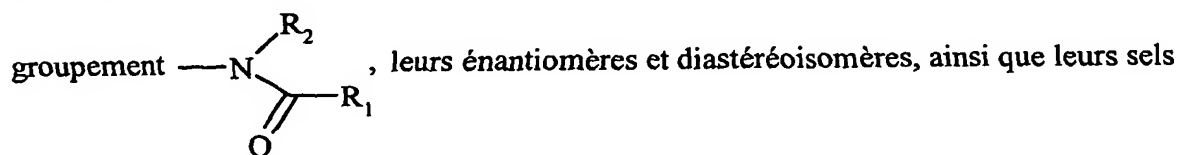
- 27 -

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyl, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 10 2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un



d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15 3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 20 5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₂ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p vaut 2, leurs

énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 représente un groupement méthoxy, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_4 représente un groupement OH, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_4 représente un groupement OMe, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_4 représente un groupement NH_2 , leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_4 représente un atome d'halogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

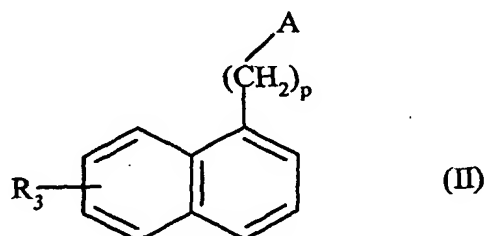
12- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels le groupement $-CH_2R_4$ est en position 3 (méta) sur le groupement phényle, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

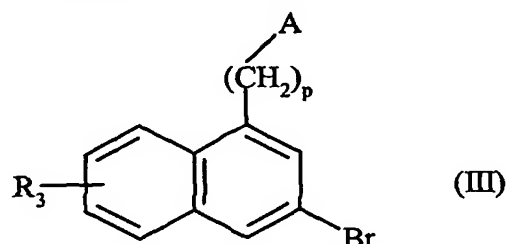
14- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{3-[3-

(aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

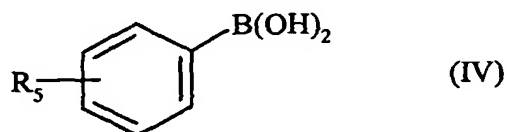
15- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



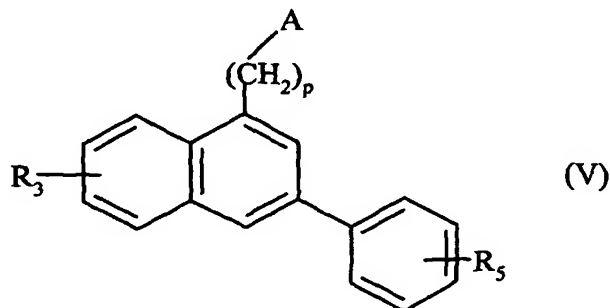
dans laquelle A, p et R₃ sont tels que définis dans la formule (I), que l'on soumet à l'action du brome, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment, sur lequel on condense, en présence d'acétate de palladium ou de tétrakis triphénylphosphine palladium, le dérivé de formule (IV) :



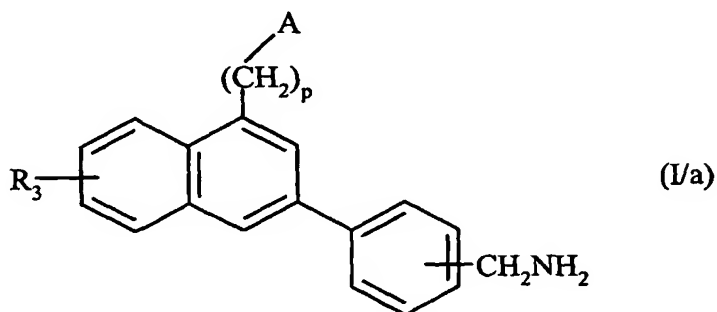
dans laquelle R₅ représente un groupement alkyloxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle ou cyano, pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle A, p, R₃ et R₅ sont tels que définis précédemment,

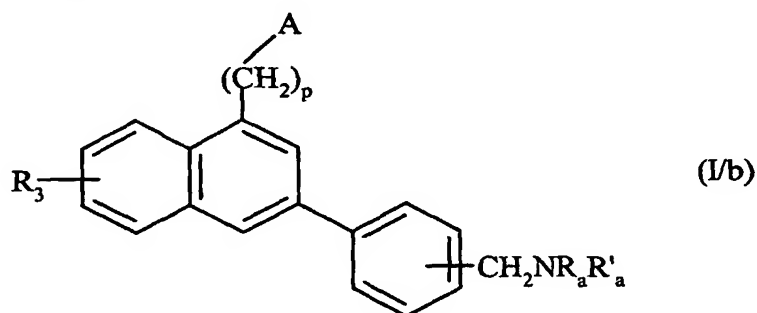
composé de formule (V) que l'on soumet :

- lorsque R_5 représente un groupement CN à l'action du nickel de Raney pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



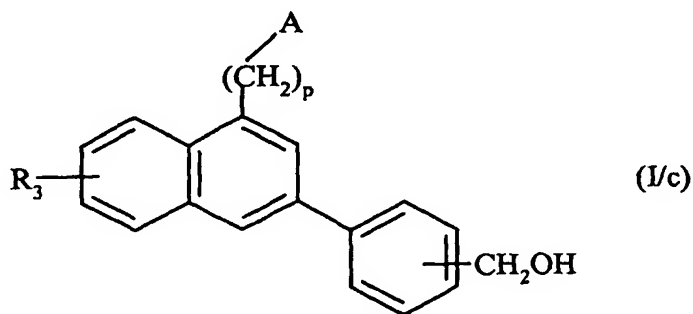
5 dans laquelle A, p et R_3 sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être soumis à l'action d'un ou plusieurs agents alkylants, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



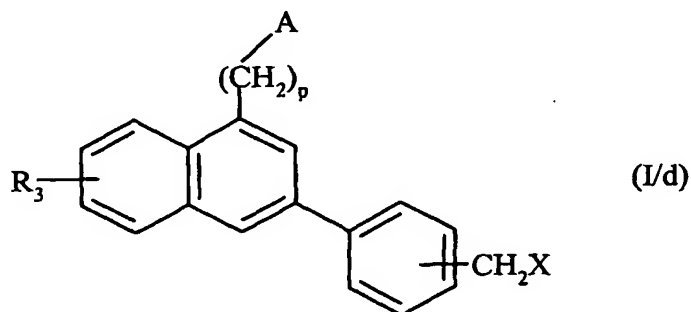
10 dans laquelle A, p et R_3 sont tels que définis précédemment, R_a représente un groupement alkyle et R'_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- lorsque R_5 représente un groupement formyle à l'action de NaBH_4 ou de triéthylsilane, et lorsque R_5 représente un groupement alkyloxy-carbonyl à l'action de LiAlH_4 , pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



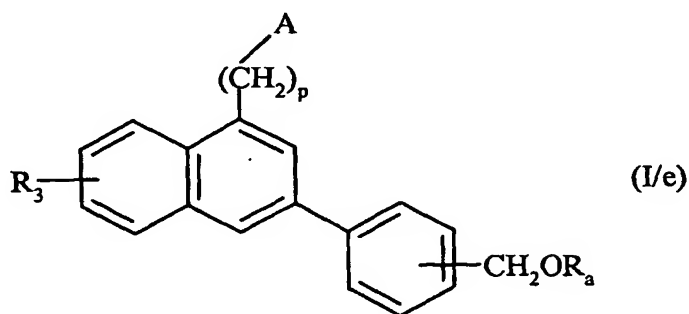
dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un acide halohydrique, pour obtenir le composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



- 5 dans laquelle A, p et R₃ sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène,

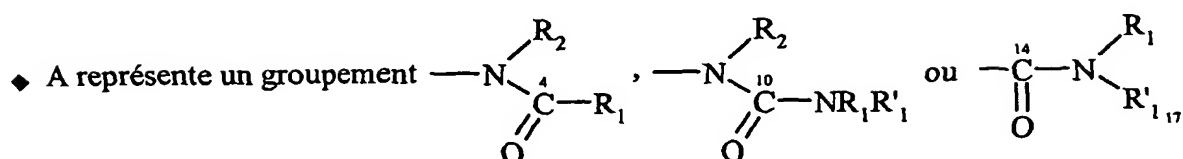
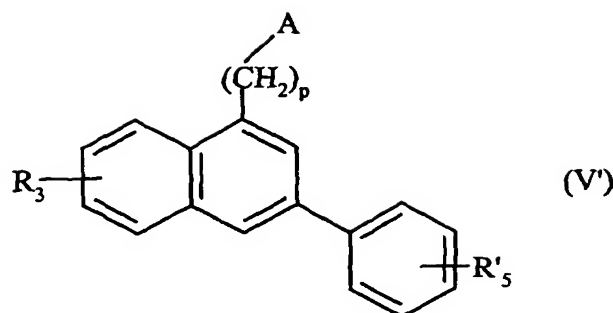
ou composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un alcoolate pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



- 10 dans laquelle A, p, R₃ et R_a sont tels que définis précédemment,
les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

- 15 **16-** Composés de formule (V') :

- 32 -



(dans lesquels R_1 et R'_1 , identiques ou différents, représentent un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié, alkenyle ($\text{C}_2\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié, alkynyle ($\text{C}_2\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{--C}_8$), cycloalkyl ($\text{C}_3\text{--C}_8$) alkyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié,

et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié,

R_1 et R_2 pouvant de plus former ensemble une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 3 à 6 atomes de carbone),

◆ R_3 représente un groupement alkoxy ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié,

◆ R'_5 représente un groupement alkyloxy-carbonyle ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linéaire ou ramifié ou formyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule (I) mais également en tant que ligands des récepteurs mélatoninergiques.

17- Compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou les composés de formule (V') selon la revendication 16 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

18- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

19- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/18 C07C233/36 C07C233/60 C07D207/27 A61K31/16
A61K31/40 A61P25/00 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 919 541 A (ADIR) 2 June 1999 (1999-06-02) revendications 2,7,9,12,17 et 18 exemples 2,3,5,7,9,11-17,22-27,49-53, 63,66,68 et 112 page 2, lignes 10-35 page 28, lignes 54-56 -----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

PCT/FR 03/03278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0919541 A	02-06-1999	FR 2771739 A1	04-06-1999
		AU 757436 B2	20-02-2003
		AU 9421398 A	17-06-1999
		BR 9805031 A	28-03-2000
		CA 2254658 A1	28-05-1999
		EP 0919541 A1	02-06-1999
		HU 9802757 A2	28-06-1999
		JP 11263761 A	28-09-1999
		NO 985516 A	31-05-1999
		NZ 333046 A	28-04-2000
		PL 329906 A1	07-06-1999
		US 6143789 A	07-11-2000
		ZA 9810872 A	01-06-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03278

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C233/18 C07C233/36 C07C233/60 C07D207/27 A61K31/16
A61K31/40 A61P25/00 A61P3/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 919 541 A (ADIR) 2 juin 1999 (1999-06-02) revendications 2,7,9,12,17 et 18 exemples 2,3,5,7,9,11-17,22-27,49-53, 63,66,68 et 112 page 2, lignes 10-35 page 28, lignes 54-56 -----	1-19

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fitz, W

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux

de familles de brevets

PCT/FR 03/03278

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0919541 A	02-06-1999	FR 2771739 A1	04-06-1999
		AU 757436 B2	20-02-2003
		AU 9421398 A	17-06-1999
		BR 9805031 A	28-03-2000
		CA 2254658 A1	28-05-1999
		EP 0919541 A1	02-06-1999
		HU 9802757 A2	28-06-1999
		JP 11263761 A	28-09-1999
		NO 985516 A	31-05-1999
		NZ 333046 A	28-04-2000
		PL 329906 A1	07-06-1999
		US 6143789 A	07-11-2000
		ZA 9810872 A	01-06-1999